



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO



OSASUN ETA KONTSUMO
SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO

INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	PRASUGREL
Nombre comercial y presentaciones:	▲ EFIENT® (Daiichi Sankyo España- Eli Lilly) 10 mg comprimidos. C/28 comprimidos; PVL + IVA 4% = 42 €. Precio unitario = 1,5 €/comp. EFIENT® (Daiichi Sankyo España- Eli Lilly) 5 mg comprimidos. C/28 comprimidos; PVL + IVA 4% = 38,43 €. Precio unitario = 1,37 €/comp.
Condiciones de dispensación:	Receta médica y visado de inspección.
Procedimiento de autorización:	Centralizado EMA.
Fecha de autorización:	Abril 2009.
Código ATC / DDD:	B01AC: Antiagregantes plaquetarios (excl. Heparina)/10mg.
Excipientes de declaración obligatoria:	Lactosa 2,1 mg/comp de 10 mg; 2,7 mg/comp 5 mg.

INTRODUCCIÓN

El síndrome coronario agudo (SCA) comprende un conjunto de entidades nosológicas que representan distintos estadios de un proceso fisiopatológico único: la isquemia miocárdica aguda, secundaria en general (pero no exclusivamente) a aterosclerosis coronaria complicada con fenómenos trombóticos.

La base de este proceso es la complicación de una placa de ateroma previamente existente en un vaso coronario que desencadena los procesos de adhesión, activación y agregación plaquetaria con activación de la cascada de la coagulación y la consecuente formación de un trombo que provocará distintos grados de obstrucción al flujo coronario. Puede presentarse, según su magnitud, como angina inestable (AI), infarto miocárdico agudo sin elevación del segmento ST (IMSEST), infarto miocárdico agudo con elevación del segmento ST (IMEST) o como muerte súbita de causa isquémica (MSI).

El papel de las plaquetas en la trombogénesis es clave, tanto por la interacción entre ellas como con la trombina y los factores de la coagulación. En este sentido, la antiagregación plaquetaria dual con ácido acetilsalicílico (AAS) y clopidogrel ha demostrado disminuir los eventos cardiovasculares en numerosas situaciones.

Recientemente, con el objetivo de reducir aún más estos eventos se están desarrollando nuevos antiagregantes más potentes, como el prasugrel o el ticagrelor, a costa de un mayor riesgo hemorrágico.

INDICACIONES APROBADAS^{1,2}

EMA: Prasugrel (PRA), coadministrado con AAS, está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con SCA (p.ej. AI, IMSEST, o IMEST) sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) primaria o aplazada.

MECANISMO DE ACCIÓN^{1,2}

PRA es un inhibidor de la agregación y la activación plaquetarias a través de la unión irreversible de su metabolito activo al receptor P2Y₁₂ de las plaquetas. La inhibición de la agregación plaquetaria mediada por PRA muestra una baja variabilidad inter e intraindividual. La inhibición promedio de la agregación

plaquetaria en el estado estacionario se alcanzó después de 3 a 5 días tras administrar la dosis de mantenimiento de 10 mg de PRA precedida por una dosis de carga de 60 mg.

La agregación plaquetaria vuelve gradualmente a los valores basales después del tratamiento, pasados de 7 a 9 días tras administrar una dosis única de carga de 60 mg de PRA y pasados 5 días tras interrumpir la dosis de mantenimiento en el estado estacionario.

FARMACOCINÉTICA^{1,2}

PRA es un profármaco que es rápidamente metabolizado a un metabolito activo y a otros inactivos.

Absorción.

La absorción y el metabolismo de PRA son rápidos, presentando un pico de concentración plasmática (C_{max}) del metabolito activo a los 30 minutos. La ingesta de una comida rica en grasas disminuyó la C_{max} aproximadamente a la mitad y retrasó la t_{max} en una hora, sin afectar el AUC. PRA puede darse independientemente de las comidas, sin embargo en situaciones en las que se requiera un inicio de acción más rápido (dosis de carga) deberá administrarse en ayunas.

Distribución.

La unión del metabolito activo a la albúmina sérica humana es del 98%.

Metabolismo.

PRA no se detecta en plasma tras su administración oral. Es hidrolizado rápidamente en el intestino a una tiolactona, la cual se convierte en el metabolito activo mediante un único paso por el citocromo P450, principalmente por el CYP3A4 y el CYP2B6 y en menor medida por los CYP2C9 y CYP2C19. El metabolito activo es metabolizado posteriormente a dos componentes inactivos (por S-metilación y conjugación con cisteína). Ni la farmacocinética ni la farmacodinamia de PRA se vieron afectadas de manera relevante por la variación genética en los citocromos, a diferencia del clopidogrel (CYP2C9 y CYP2C19).

Eliminación.

El 68% de la dosis de prasugrel se excreta por la orina, y el 27% en las heces, como metabolitos inactivos. El metabolito activo tiene una semivida de eliminación de aproximadamente 7,4 horas.

Poblaciones especiales.

Pacientes de edad avanzada: El AUC del metabolito activo fue un 19% más alta en pacientes muy mayores (≥ 75 años de edad).

Peso corporal. El AUC en pacientes con peso inferior a 60 kg es aproximadamente un 30-40% más alta.

Insuficiencia hepática. La farmacocinética de PRA y su inhibición de la agregación plaquetaria fue similar en aquellos sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada comparada con sujetos sanos. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal. La farmacocinética de PRA y su inhibición de la agregación plaquetaria fueron similares en aquellos sujetos con insuficiencia renal moderada (30-50 ml/min) comparada con sujetos sanos. La inhibición de la agregación plaquetaria fue similar en pacientes con enfermedad renal en fase terminal que requerían hemodiálisis comparada con sujetos sanos, aunque la C_{max} y el AUC del metabolito activo disminuyeron en un 51% y 42% respectivamente.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN^{1,3}

Se debe iniciar el tratamiento con una dosis de carga de 60 mg, y posteriormente continuar con una dosis de 10 mg al día en una única toma. Los pacientes que toman PRA deben a su vez tomar AAS diariamente a una dosis entre 75 y 325 mg. Se recomienda una duración del tratamiento de hasta 12-15 meses.

Prasugrel se administra por vía oral, con o sin alimentos. No obstante, la administración de la dosis de carga de 60 mg en ayunas puede proporcionar un inicio de la actividad antiagregante mucho más rápida.

Pacientes ≥ 75 años. Generalmente no se recomienda la prescripción de PRA. Sólo se administrará en aquellos casos en los que tras una evaluación individual del balance beneficio/riesgo se considere adecuado. En esta situación se propone una dosis de mantenimiento de 5 mg, considerando la mayor exposición al metabolito activo del prasugrel en esta población, así como un aumento en la frecuencia de eventos hemorrágicos. ***La evidencia para la dosis de 5 mg se basa únicamente en el análisis***

farmacocinético/farmacodinámico, no existiendo actualmente datos clínicos de eficacia ni de seguridad.

Pacientes con peso < 60 kg. Se propone una dosis de mantenimiento de 5 mg al día, fundamentado en una mayor exposición al metabolito activo con un aumento del riesgo de hemorragia en los pacientes que recibieron en los ensayos clínicos la dosis de 10 mg. **No se ha evaluado de forma prospectiva la eficacia y seguridad de la dosis de 5 mg.**

Insuficiencia renal. No es necesario realizar un ajuste de dosis, sin embargo, la experiencia terapéutica en estos pacientes es limitada.

Insuficiencia hepática. No es necesario un ajuste de dosis en casos de insuficiencia hepática de leve a moderada, clase A o B de la escala de Child- Pugh, sin embargo, la experiencia terapéutica en estos pacientes es limitada.

Niños y adolescentes. No está recomendado en menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre eficacia y seguridad.

EFICACIA CLÍNICA^{1,2,4-14}

La evidencia de la eficacia del PRA en la indicación autorizada se basa en el ensayo pivotal TRITON-TIMI 38. Se trata de un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en el que se comparó PRA con clopidogrel, ambos coadministrados con AAS y con otros tratamientos estándar. Se incluyeron 13.608 pacientes que presentaban un SCA con AI de moderado a alto riesgo, IMSEST o IMEST, y sometidos a una ICP.

Los pacientes del grupo de PRA recibieron una dosis de carga de 60 mg seguida de 10 mg diarios, mientras que los del clopidogrel recibieron una dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg diarios como dosis de mantenimiento, y fueron tratados durante una mediana de 14,5 meses.

La medida principal de eficacia del estudio fue una variable compuesta que incluía la muerte de causa cardiovascular, el infarto de miocardio no mortal, o el ictus no mortal.

Los principales resultados del estudio se muestran en la siguiente tabla:

ENSAYO TRITON-TIMI 38		Eventos expresados en % de pacientes ⁴ .		NNT (IC 95%)	P
		Prasugrel	Clopidogrel		
TOTAL	Nº pacientes	6.813	6.795		
	Muerte por causa CV, IAM no fatal o ictus no fatal	9,9%	12,1%	49 (33-100)	<0,001
	Muerte CV	2,1%	2,4%	-	NS
	IAM no fatal	7,3%	9,5%	47 (33-84)	<0,001
	Ictus no fatal	1%	1%	-	NS
		Prasugrel	Clopidogrel		
AI/IMSEST	Nº pacientes	5.044	5.030		
	Muerte por causa CV, IAM no fatal o ictus no fatal	9,9%	12,1%	49 (32-126)	0,002
	Muerte CV	1,8%	1,8%	-	NS
	IAM no fatal	7,1%	9,2%	47 (32-91)	<0,001
	Ictus no fatal	0,8%	0,8%	-	NS
IMEST	Nº pacientes	1.769	1.765		
	Muerte por causa CV, IAM no fatal o ictus no fatal	10%	12,4%	41 (24-226)	0,02
	Muerte CV	2,4%	3,4%	-	NS
	IAM no fatal	6,8%	9%	45 (28-226)	0,02
	Ictus no fatal	1,2%	1,1%	-	NS

PRA mostró una eficacia superior comparado con clopidogrel. El beneficio fue aparente en los 3 primeros días, persistió hasta el final del ensayo, y fue independiente de otras terapias cardiovasculares agudas o a largo plazo, y de la dosis de AAS administrada. El beneficio en la variable principal se debió fundamentalmente a una disminución significativa del IM no mortal. Parte de estos infartos no se manifestaron clínicamente, sino como hallazgos analíticos (elevación de concentraciones plasmáticas de enzimas que evidencian daño tisular) durante el período próximo a la ICP.

La dosis de carga elegida para el clopidogrel, 300 mg, en vez de 600 mg (dosis no autorizada en ficha técnica pero de uso habitual en la práctica clínica), y el momento de la administración (el 75% de los pacientes la recibió durante la ICP), podrían conllevar que la eficacia del clopidogrel no fuera la óptima.

El diagnóstico de IAM no fatal mediante marcadores enzimáticos no se ajustó a la definición de IAM universalmente aceptada (percentil 99 de troponina)¹⁴, por lo que es posible que el número de IAM en el estudio esté sobredimensionado.

En un análisis no preespecificado post-hoc realizado por subgrupos se encontraron los siguientes resultados:

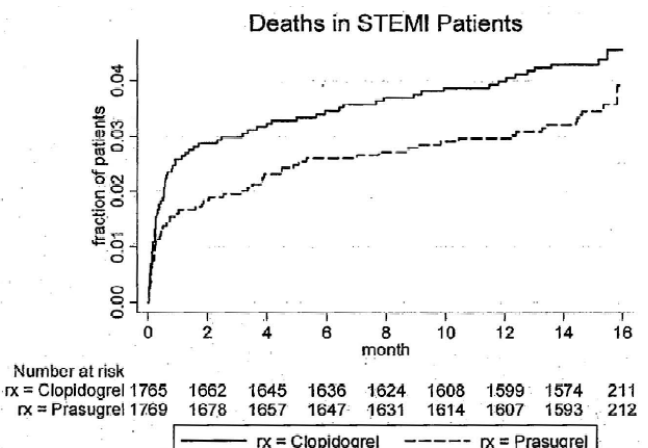
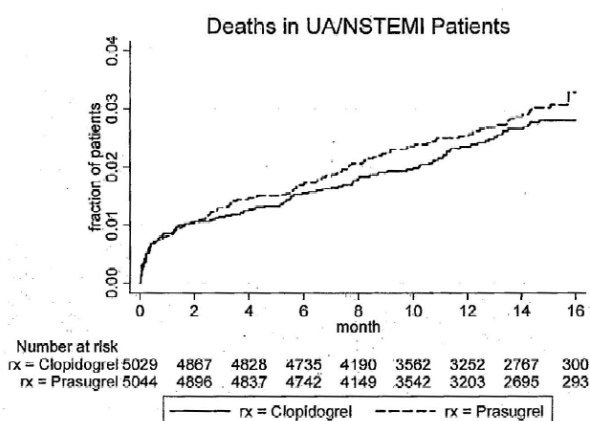
- El beneficio en pacientes ≥ 75 años fue menor, con un riesgo aumentado de hemorragia, incluyendo la mortal.
- Los pacientes con antecedentes de accidente isquémico transitorio (AIT) o de ictus isquémico de más de tres meses antes del comienzo del tratamiento con PRA no mostraron reducción en la variable principal.
- La incidencia de IAM con muerte posterior de causa cardiovascular fue menor en el grupo de PRA (0,7% clopidogrel vs 0,4% PRA; $p=0,02$).

En un análisis preespecificado post-hoc realizado por subgrupos se encontraron los siguientes resultados:

- Los pacientes con diabetes mostraron tendencia hacia un mayor beneficio con PRA respecto a la variable combinada (11,4% vs 15,8%; $p=0,001$).
- Se ha señalado como relevante la reducción en aproximadamente un 50% del riesgo de trombosis del stent en los pacientes tratados con PRA (0,9% vs 1,8%).

El análisis de todos los casos de muerte por cualquier causa no mostró ninguna diferencia significativa entre PRA y clopidogrel en toda la población con SCA (2,76% vs 2,90%), en la población con AI/IMSEST (2,58% vs 2,4%) ni en la población IMEST (3,28% vs 4,31%).

Un análisis secundario de los datos realizado por la FDA¹³, en el que se aporta información de mortalidad, desglosados por la patología de base (reportados por cada centro) arroja dudas sobre el efecto del PRA, especialmente en los pacientes AI/IMSEST. En los pacientes con IMEST, el beneficio parece reducirse al final del tratamiento.



SEGURIDAD^{1,2,5,15,16}

La seguridad de PRA en pacientes con SCA sometidos a una ICP fue evaluada en 6.741 pacientes incluidos en el ensayo pivotal.

Los pacientes con un mayor riesgo de sangrado fueron excluidos del ensayo, por lo que es probable que en la práctica habitual el riesgo hemorrágico sea aún mayor.

La interrupción del medicamento en el ensayo debido a eventos adversos fue de 7,2% para PRA y del 6,3% para clopidogrel. La hemorragia fue la reacción adversa más frecuente que condujo a la interrupción del medicamento (2,5% para PRA y 1,4% para clopidogrel; $p < 0,001$).

Los efectos adversos más característicos y esperables por el mecanismo de acción son los hemorrágicos. La siguiente tabla refleja las principales variables de seguridad relacionadas con el sangrado en el ensayo clínico:

TRITON-TIMI 38	Prasugrel	Clopidogrel			
Nº pacientes	6741	6.716	NNH	HR	p
Hemorragia mayor*, no relacionada con IDAC.	146 (2,4%)	111 (1,8%)	195 (100-1000)	1,32 (1,03-1,68)	0,03
- Sangrado que compromete la vida.	85 (1,4%)	56 (0,9%)	234 (129-1000)	1,52 (1,08-2,13)	0,01
- Hemorragia fatal.	21 (0,4%)	5 (0,1%)	422 (260-1125)	4,19 (1,58-11,11)	0,002
Hemorragia mayor o menor [§] no relacionada con IDAC.	303 (5%)	231 (3,8%)	96 (59-251)	1,31 (1,11-1,56)	0,002
- Hemorragia que requiere transfusión.	244 (4%)	182 (3,8%)	110 (67-333)	1,34 (1,11-1,63)	<0,001
Sangrado mayor relacionado con IDAC ^{&}	24 (13,4%)	6 (3,0%)	10 (6,3-21,5)	4,73 (1,90-11,82)	<0,001

* Hemorragia mayor: cualquier hemorragia intracraneal o cualquier hemorragia aparente asociada con un descenso de la hemoglobina ≥ 5 g/dl.

§ Hemorragia clínicamente aparente asociada a un descenso de la hemoglobina ≥ 3 g/dl y pero ≤ 5 g/dl.

& Teniendo en cuenta el número de pacientes que se sometieron a IDAC en cada uno de los grupos (179 y 189) respectivamente.

Cuando se consideró la población con AI/IMSEST el grupo que recibió PRA tuvo mayor incidencia en todos los tipos de eventos, alcanzando la significación estadística; no ocurrió lo mismo en la población con IMEST, donde la diferencia detectada no fue significativa.

En el grupo de pacientes sometidos a injerto con derivación de la arteria coronaria (IDAC) la incidencia de hemorragia mayor fue aproximadamente 4 veces superior en el grupo del PRA. El mayor riesgo persistió hasta un máximo de 7 días a partir de la administración de la última dosis del medicamento en estudio previo a la IDAC.

El lugar de hemorragia espontánea más frecuente fue el tracto gastrointestinal, y el de hemorragia secundaria a procedimientos fue la zona de punción arterial.

Un análisis post-hoc no preespecificado por subgrupos arrojó los siguientes resultados:

- Los pacientes con edad igual o superior a 75 años tuvieron una incidencia de hemorragia mayor o menor no relacionada con IDAC superior al resto de la población: 9% (1% mortal) en el grupo de PRA y 6,9% (0,1% mortal) en el grupo con clopidogrel.
- Los pacientes con peso inferior a 60 kg tuvieron una incidencia de hemorragia mayor o menor no relacionada con IDAC superior al resto de la población: 10,1% (0% mortal) en el grupo de PRA y 6,5% (0,3% mortal) en el grupo con clopidogrel.
- La incidencia de ictus y hemorragia intracraneal fue muy superior en los pacientes con historia previa de AIT o ictus para el grupo de PRA (6,5% y 2,3% respectivamente) comparado con el

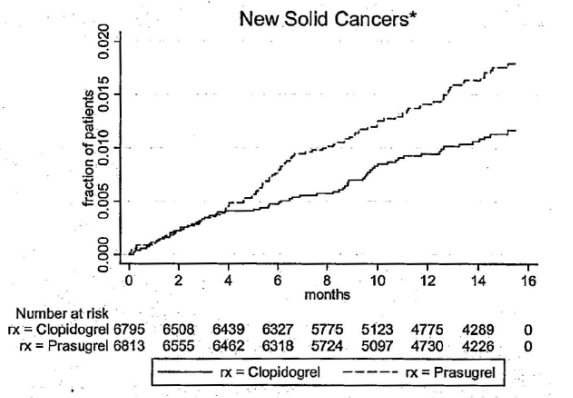
grupo de clopidogrel (1,2% y 0% respectivamente), **por lo que está contraindicado en este grupo de pacientes.**

- En un análisis global de la muerte de causa cardiovascular, incluyendo las de origen hemorrágico, no se encontraron diferencias entre los tratados con PRA (142 pacientes; 2,2%) y con clopidogrel (151 pacientes; 2,4%): HR 0,94; IC 95%:0,75-1,18; p=0,59.

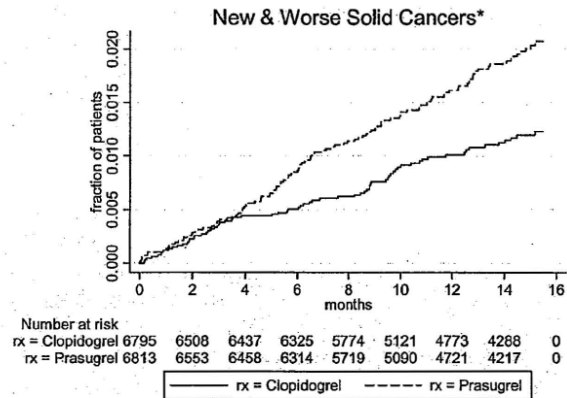
La incidencia de efectos adversos no hemorrágicos fue similar para ambos fármacos: 22,5% para el PRA y 22,8% en el clopidogrel.

Riesgo de cáncer. Se detectó una mayor incidencia de neoplasias de colon en el grupo de PRA (13 pacientes; 0,2%) respecto al clopidogrel (4 pacientes; 0,1%).

Un análisis posterior¹⁵ de los datos disponibles del ensayo TRITON-TIMI 38 revela un aumento en el número de tumores sólidos con PRA, especialmente a partir del 4º mes (92 nuevos tumores con PRA vs 64 con clopidogrel RR=1,44; p=0,02). Hay discrepancia entre diversos autores acerca de si el resultado podría deberse a un sesgo de diagnóstico o a un incremento real. Deberá de aclararse en posteriores estudios (ensayo TRILOGY).



*excluding non-melanoma skin cancers and brain tumors; p = 0.005 by log rank



*excluding non-melanoma skin cancers and brain tumors; p = 0.0005 by log rank

Balance beneficio riesgo por subgrupos

Los autores del estudio realizaron un análisis post-hoc exploratorio para buscar aquellos subgrupos de pacientes que presentaban un beneficio neto, definido como la incidencia de muerte, IM no fatal, ictus no fatal o hemorragia mayor no mortal no relacionada con IDAC, favorable con la utilización con PRA, o que presentasen un daño.

Beneficio neto	HR (IC 95%)	p
Historia de AIT/ictus:		
- Si (PRA 23% vs Clopidogrel 16%)	1,54 (1,02-2,32)	0,04
- No (PRA 11,8% vs Clopidogrel 13,8%)	0,84 (0,76-0,93)	0,006
Edad ≥ 75 años	0,99 (0,81-1,21)	0,92
Peso <60 Kg	1,03 (0,69-1,53)	0,89
Historia de AIT/ictus, edad ≥ 75 años, y peso <60 kg:		
- Si (PRA 20,2% vs Clopidogrel 19%)	1,07 (0,90-1,28)	0,43
- No (PRA 10,2% vs Clopidogrel 12,5%)	0,80 (0,71-0,89)	0,006

El PRA no mostró beneficio neto en los pacientes con ≥75 años o <60 kg, y resultó perjudicial para los pacientes con historia de AIT/ictus.

Sobredosis:

La sobredosis de PRA puede provocar prolongación del tiempo de sangría y posteriores complicaciones hemorrágicas. No hay datos disponibles sobre la reversión del efecto farmacológico de PRA, sin embargo,

si se requiere una corrección rápida de la prolongación del tiempo de sangría puede considerarse la transfusión de plaquetas y/u otros productos sanguíneos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Hemorragia patológica activa.
Historia de ictus o AIT.
Insuficiencia hepática grave (clase C de la escala Child Pugh).

Precauciones:

Riesgo de hemorragia.

Los pacientes con síndromes coronarios agudos sometidos a una ICP, tratados con PRA y AAS mostraron un aumento del riesgo de hemorragias mayores y menores. Debe considerarse el uso de prasugrel en pacientes con riesgo aumentado de hemorragias solo cuando se espere que los beneficios en términos de prevención de eventos isquémicos sean mayores que el riesgo de hemorragias graves. Esto afecta especialmente a pacientes:

- Con edad igual o superior a 75 años. En el ensayo fase III estos pacientes presentaron mayor riesgo de hemorragias, incluyendo hemorragia mortal, comparado con < 75 años.
- Con propensión a hemorragia: pacientes con trauma reciente, cirugía reciente, hemorragias gastrointestinales recientes o recurrentes, o úlcera péptica activa.
- Con peso corporal inferior a 60 kg. Si se administra a estos pacientes se recomienda una dosis de mantenimiento de 5 mg.
- Con la administración concomitante de medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia, como anticoagulantes orales, clopidogrel, AINES y fibrinolíticos.

Puede ser apropiada la transfusión plaquetaria en pacientes con hemorragia activa en los que se requiere reversión de los efectos farmacológicos de PRA.

La experiencia terapéutica con PRA en pacientes con insuficiencia renal o con insuficiencia hepática moderada es limitada, y pueden presentar un riesgo incrementado de hemorragia.

Cirugía.

PRA debe suspenderse al menos 7 días antes de una intervención quirúrgica. En pacientes sometidos a una cirugía IDAC en los 7 días siguientes a la interrupción del tratamiento con PRA puede ocurrir un aumento de hasta 3 veces en la frecuencia de hemorragia así como de la gravedad.

Lactosa.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar Efiend[®].

Información adicional sobre poblaciones especiales

Embarazo y lactancia.

Categoría B de la FDA.

No se han llevado a cabo ensayos clínicos que incluyan mujeres embarazadas o en período de lactancia. En modelos animales PRA no ha mostrado efectos embriotóxicos ni afectación del desarrollo postnatal, sin embargo, los estudios de reproducción en animales no son siempre predictivos del efecto en humanos, por lo que sólo se administrará durante el embarazo siempre que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto.

Estudios en animales han demostrado que PRA se excreta en leche materna; se desconoce si ocurre lo mismo en humanos, por lo que no es recomendable administrarlo durante el período de lactancia.

Interacciones:

Warfarina.

Debido al potencial aumento del riesgo de hemorragia, warfarina y PRA deben ser coadministrados con precaución. No se ha estudiado la administración de PRA con otros derivados cumarínicos distintos de la warfarina.

AINES.

No se ha estudiado la administración concomitante crónica, pero debido al potencial aumento del riesgo de hemorragia los AINES crónicos (incluyendo los inhibidores de la COX2) deben ser coadministrados con precaución.

Citocromo P450.

PRA puede administrarse de forma concomitante con medicamentos metabolizados por el citocromo P450 (incluyendo estatinas), o con medicamentos inductores o inhibidores del citocromo P450. No obstante, PRA es un inhibidor débil del CYP2B6, por lo que es probable que pueda tener interacciones de relevancia clínica cuando se administra junto con fármacos con estrecho margen terapéutico para los que esta isoenzima es la única vía metabólica, como ciclofosfamida o efavirenz.

Medicamentos que elevan el pH gástrico^{1,17}.

PRA puede administrarse de forma concomitante con medicamentos que elevan el pH gástrico, incluyendo inhibidores de la bomba de protones y bloqueantes H2.

HBPM, Bivalirudina e inhibidores de la GP IIb/IIIa.

PRA se ha coadministrado con estos medicamentos en ensayos clínicos, sin evidencia de interacciones clínicamente significativas.

EVALUACION ECONOMICA^{1,2}

Se esquematizan los costes de las diferentes especialidades de prasugrel y clopidogrel disponibles en el mercado, tomando como referencia para el análisis comparativo el clopidogrel genérico.

	Prasugrel Efient® Comp 10 mg	Clopidogrel Iscover®/Plavix® Comp 300/75 mg	Clopidogrel EFG Comp 75 mg
Precio hospitalario unitario. PVL + IVA 4%	Comp 10 mg: 1,5 €	Comp 300 mg: 5,49 € Comp 75 mg: 1,37 €	Comp 75 mg: 0,65 €
Precio unitario en atención primaria. PVP + IVA 4%	Comp 10 mg: 2,26 €	Comp 75 mg: 2,06 €	Comp 75 mg: 0,98 €
Posología	Dosis inicial: 60 mg Dosis diaria: 10 mg	Dosis inicial: 300 mg Dosis diaria: 75 mg	Dosis inicial: 300 mg Dosis diaria: 75 mg
Coste hospitalario (estimación 7 días)	18 €	13,71 €	6,5 €
Coste ambulatorio (51 semanas)	806,82 €	735,42 €	350 €
Coste de un año de tratamiento.	824,82 €	749,13 €	356,5 €
Coste incremental a un año. Referido a clopidogrel EFG	+ 468,32 €	+ 392,63 €	--
Coste de 15 meses de tratamiento.	1.028,22 €	934,53 €	444,7 €

Se realiza un análisis coste eficacia incremental a los 15 meses de tratamiento para la variable principal del estudio pivotal, considerando todos los pacientes con SCA y analizando los dos principales subgrupos.

	NNT	Prasugrel vs clopidogrel original	Prasugrel vs clopidogrel EFG
Población total SCA	49	CI: 93,69 € CEI: 4.590,8 €	CI: 583,52 € CEI: 28.592,5 €
AI/IMSEST	49	CI: 93,69 € CEI: 4.590,8 €	CI: 583,52 € CEI: 28.592,5 €
IMEST	41	CI: 93,69 € CEI: 3.841,3 €	CI: 583,52 € CEI: 23.924,3 €

(CI: coste incremental; CEI: coste efectividad incremental)

Por cada paciente con SCA en el que se evita un evento definido en la variable principal (muerte CV, IM no fatal, o ictus no fatal), el coste farmacológico adicional de utilizar prasugrel en lugar de clopidogrel genérico en 15 meses es de 28.592 €.

CONCLUSIONES^{1,2,5,18-25}

PRA ha demostrado ser más eficaz que clopidogrel en pacientes con SCA sometidos a una ICP en la reducción de eventos de la variable combinada muerte CV, IM no fatal, o ictus no fatal. Esta disminución está basada en la reducción de IM no fatal (en parte detectado enzimáticamente), pero sin afectar a la mortalidad CV ni a la mortalidad global en el tiempo de duración del estudio.

Los pacientes con diabetes parecen obtener un mayor beneficio con PRA respecto a la población global con SCA, mientras que el subgrupo de pacientes con antecedentes de AIT o ictus isquémico no parecen beneficiarse, por lo que está contraindicado.

Los pacientes que reciben PRA tienen un mayor riesgo de sangrado, incluyendo hemorragia mortal.

Los pacientes con edad igual o superior a 75 años y/o peso inferior a 60 kg tienen un riesgo incrementado de hemorragia, por lo que no se recomienda su uso.

Existen dudas sobre una posible asociación entre PRA y riesgo de aparición o progresión de tumores sólidos.

El coste-efectividad incremental de PRA respecto a clopidogrel genérico en 15 meses, referido a la variable principal del ensayo clínico, es de unos 28.000 €.

El balance beneficio/riesgo/coste del tratamiento con PRA en pacientes con SCA sometidos a una ICP es bajo. No obstante, hay una serie de subgrupos de población que podrían beneficiarse: diabéticos, pacientes en tratamiento con clopidogrel que presentan trombosis del stent, y pacientes con IMEST en los que es necesaria una ICP inmediata, siempre que pesen más de 60 kg y sean menores de 75 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Eflient®. AEMPS.
2. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report. Eflient. EMEA/H/C/000984. www.emea.europa.eu
3. Kushner FG, Hand M, Smith SC, King SB, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC.2009;54:2205-41.
Disponibile en <http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/54/23/2205>
4. Wiviott SD, Antman EM, Gibson M, Montalescot G, Riesmeyer J, Weerakkody G, et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). Am Heart J 2006;152:627-35.
5. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357:2001-15
6. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Freck WA, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel thrombolysis in myocardial infarction 38. Circulation 2008; 118:1626-36.
7. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Horvath I, Keltai M, Herrman JPR. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. Lancet 2008;371:1353-63.
8. Pride YB, Wiviott SD, Buros JL, Zorkun C, Tariq MU, Antman EM, et al. Effect of prasugrel versus clopidogrel on outcomes among patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention without stent implantation: a trial to assess improvement in therapeutic outcomes

- by optimizing platelet inhibition with prasugrel (TRITON)-Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 38 substudy. *Am Heart J* 2009;158:e21-e26.
9. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double blind, randomised trial. *Lancet* 2009;373:723-31.
 10. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention. A TRITON –TIMI 38 analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:678-85.
 11. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P, et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. A TRITON –TIMI 38 analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2028-33.
 12. Morrow DA, Wiviott SD, White HD, Nicolay JC, Bramucci E, Murphy SA, et al. Effect of the novel thienopyridine prasugrel compared with clopidogrel on spontaneous and procedural myocardial infarction in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38. *Circulation* 2009;119:2758-64.
 13. Mortality in the TRITON Trial: Update from the FDA *Prasugrel* Action Package. Serebruany VL. *Am J Cardiol* 2010;105:1356-7.
 14. Thygesen K, Alpert JS, White HD on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the redefinition of Myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:2634-2653.
 15. Floyd JS, Serebruany VL. Prasugrel as a potential cancer promoter: review of the unpublished data. *Arch Intern Med* 2010;170:1078-80
 16. Chin CT, Roe MT, Fox KAA, Prabhakaran D, Marshall DB, Petijean H, et al. Clopidogrel in medically managed patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: the Targeted platelet Inhibition to clarify the Optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) Trial. *Am Heart J* 2010; 160:16-22.
 17. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989-97.
 18. Bhatt DL. Prasugrel in clinical practice. *N Eng J Med* 2009;361:940-2.
 19. Bhatt DL. Intensifying platelet inhibition – Navigating between Scylla and Charybdis. *N Eng J Med* 2007; 357:2078-81.
 20. Hankey GJ, Eikelboom JW, and Langton PE. Will prasugrel supersede clopidogrel for acute coronary syndromes?. *MJA* 2008; 188:361-2.
 21. Serebruany VL. Excess rates of nonfatal myocardial infarction in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel (preventing clinical events or chasing enzymatic ghosts?). *Am J Cardiol* 2008;101:1364-6
 22. National Institute for Health and Clinical Excellence. Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention. NICE technology appraisal guidance 182. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/TA182/Guidance/pdf/English>
 23. Scottish Medicines Consortium NHS Scotland. Prasugrel 5 and 10 mg tablets (Efient®) 562/09.
 24. Australian National Prescribing Service. Prasugrel (Effient) for acute coronary syndrome in people undergoing percutaneous coronary intervention.
 25. Anonymous. Prasugrel (Efient®). Après angioplastie avec endoprothèse: en rester à aspirine + clopidogrel.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

MIEMBROS DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO

- José Manuel Agud Aparicio.
- Iñigo Aizpurua Imaz.
- Pedro Aranegi Lasuen.
- M^a José Arrizabalaga Arrizabalalo.
- M^a Victoria Egurbide Arberas.
- Julia Fernández Uría.
- Francisco Javier González Mielgo.
- Olatz Ibarra Barrueta.
- Rafael Ilardia Lorentzen.
- Unax Lertxundi Etxebarria.
- Gonzalo López Arzoz.
- Carlos Martínez Martínez.
- Isabel Porrás Arregui.
- M^a Luisa Vilella Ciriza.

Miembros consultores:

- Nekane Murga Eizagaechegarria.
- José Ramón Rumoroso Cuevas.

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p	Calidad del estudio (Escala Jadad)
<p>EC TRITON TIMI 38</p> <p>Wiviott S, et al (N Engl J Med 2007;357:2001-15)</p> <p>Período de realización: noviembre 2004 - enero 2007.</p> <p>Financiado por Lilly y Daiichi Sankyo.</p>	<p>EC fase III, doble ciego, doble enmascaramiento, multicéntrico, con aleatorización estratificada.</p> <p>Objetivo:</p> <p>Demostrar una mayor eficacia de PRA vs CLOP (ambos en combinación con AAS) en pacientes con SCA con una ICP programada.</p>	<p>13.608 pacientes reclutados.</p> <p>Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de PRA o de CLOP en dos estratos:</p> <p>-10.074 AI/IMSEST. - 3.534: IMEST.</p> <p>Criterios de inclusión</p> <p>AI/IMSEST: - Síntomas isquémicos de al menos 10 minutos de duración en las 72 horas previas a la aleatorización. - Puntuación de riesgo TIMI de al menos 3 puntos. - Desviación del segmento ST de al menos 1mm o elevación de enzimas que indican necrosis miocárdica.</p> <p>IMEST: - En las 12 horas desde el inicio de los síntomas si tenían una PCI programada. - En los primeros 14 días tras haber recibido tratamiento médico.</p> <p>Criterios de exclusión</p> <p>- Aumento del riesgo de sangrado. - Anemia. - Trombocitopenia. - Antecedentes de patología intracraneal. -Uso de cualquier tienopiridina en los 5 días previos al reclutamiento.</p>	<p>- PRA (dosis carga=60 mg; dosis mantenimiento 10 mg/día). N= 6.813 - CLOP (dosis carga=300 mg; dosis mantenimiento 75 mg/día. N=6.795</p> <p>La primera dosis se administró en cualquier momento desde la aleatorización y una hora después de la realización de la ICP.</p> <p>Todos los pacientes recibieron simultáneamente de 75 a 162 mg de AAS.</p> <p>Seguimiento. Se programaron visitas: al alta del hospital, al mes, a los tres meses, y después cada 3 meses hasta un total de 6 a 15 meses. La mediana de seguimiento fue de 14,5 meses. -Se permitieron otros tratamientos concomitantes a criterio de cada centro, incluido el uso de heparinas y/o inhibidores de la GPIIb/IIIa.</p>	<p>Eficacia</p> <p>Variable principal &</p> <p>Variable compuesta: muerte por causa CV, IAM no fatal o ictus no fatal</p> <p>a) Muerte por causa CV</p> <p>b) IAM no fatal</p> <p>c) Ictus no fatal</p> <p><i>Análisis de subgrupos:</i> <i>Pacientes diabéticos</i></p> <p>Variables secundarias §</p> <p>Mortalidad global</p> <p>Trombosis del STENT</p> <p>Revascularización urgente del vaso tratado.</p> <p>Seguridad</p> <p>Variable principal</p> <p>Hemorragia mayor, no relacionada con IDAC</p> <p><i>Hemorragia mortal</i></p> <p>Variables secundarias</p> <p>Hemorragia mayor relacionada con IDAC</p> <p>Pérdidas debidas a hemorragia</p> <p>Otros hallazgos</p> <p>Neoplasia de colon</p>	<p>PRA: 643/6813 (9,9 %) HR. 0,81 (0,73-0,90) p<0,001 CLOP: 781/6795 (12,1%)</p> <p>a PRA: 133/6813 (2,1 %) HR. 0,89 (0,70-1,12) NS CLOP 150/6795 (2,4%)</p> <p>b PRA: 475/6813 (7,3 %) HR. 0,76 (0,67-0,85) p<0,001 CLOP 620/6795 (9,5%)</p> <p>c PRA: 61/6813 (1,0 %) HR. 1,02 (0,71-1,45) NS CLOP 60/6795 (1,0%)</p> <p><i>PRA: 180/1576 (12,2 %) HR. 0,70 (0,58-0,85) p<0,001 CLOP: 248/1570 (17 %)</i></p> <p>PRA: 188/6813 (3%) HR. 0,95 (0,78-1,16) NS CLOP: 197/6795 (3,2%)</p> <p>PRA: 68/6813 (1,1 %) HR. 0,48 (0,36-0,64) p<0,001 CLOP: 142/6795 (2,4%)</p> <p>PRA: 156/6813 (2,5%) HR. 0,66 (0,54-0,81) p<0,001 CLOP: 233/6795 (3,7%)</p> <p>PRA: 146/6741 (2,4 %) HR. 1,32 (1,03-1,68) p=0,03 CLOP: 111/6716 (1,8%)</p> <p>PRA: 21/6741 (0,4 %) HR. 4,19 (1,58-11,11) p=0,002 CLOP: 5/6716 (0,1%)</p> <p>PRA: 24/179 (13,4 %) HR. 4,73 (1,90-11,82) p<0,001 CLOP: 6/189 (3,2%)</p> <p>PRA: 2,5% p<0,001 CLOP: 1,4%</p> <p>PRA: 13/6741 (0,2 %) p=0,03 CLOP: 4/6716 (0,1%)</p>	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorizac. apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p> <p>TOTAL: 5 puntos</p>

AAS: ácido acetilsalicílico PRA: Prasugrel CLOP: clopidogrel. IMSEST: infarto de miocardio SIN elevación del segmento ST. IMEST: infarto de miocardio CON elevación del segmento ST. AI: angina inestable.
 ICP: intervención coronario percutánea SCA: Síndrome coronario agudo IDAC: Injerto con derivación de arteria coronaria (by-pass).
 & Estimación de Kaplan-Meier a los 15 meses.
 § Se han seleccionado aquellas variables más significativas a juicio del comité.